

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 56115707
PUBLICATION DATE : 11-09-81

APPLICATION DATE : 15-02-80
APPLICATION NUMBER : 55018155

APPLICANT : MITSUBISHI CHEM IND LTD;

INVENTOR : UMETSU KOHEI;

INT.CL. : A61K 7/00

TITLE : COSMETIC

A - pro - B - C - D - E

ABSTRACT : PURPOSE: To prepare a cosmetic stable for a long period, and having excellent skin-beautifying effect such as prevention of fine wrinkles and aging of the skin, etc., and excellent cosmetic effects such as improved adhesivity and covering activity to the skin, improved feeling to the skin, etc., by compounding tri- or tetrapeptide to a cosmetic composition.

CONSTITUTION: A cosmetic composition containing a tri- or tetrapeptide of formula (A is H, benzoyl, 1-adamantanecarbonyl or dancyl; pro is L-proline residue; B is residue of L-leucine, L-methionine, etc.; C is residue of glycine, sarcosine, etc.; D is residue of L-proline or phrrolidine; E is OH, lower alkoxy, amino, etc.). The composition has excellent skin-beautifying effects such as prevention of fine wrinkles and aging of the skin, etc., and excellent cosmetic effects such as improved adhesivity and covering properties to the skin, improved feeling to the skin, etc., high safety, and long-term stability. The amount of the peptide is 0.001~1wt% based on the cosmetic composition, and the peptide is compounded by dissolving in a solvent such as alcohol.

COPYRIGHT: (C)1981,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開

昭56—115707

⑨ Int. Cl.³
A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号
7432—4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)9月11日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭化粧料

武蔵野市吉祥寺東町四丁目17番
13号

⑯特 願 昭55—18155
⑯出 願 昭55(1980)2月15日
⑯発 明 者 木村クニ子
東京都港区六本木5丁目11番28
号
⑯発 明 者 寺尾幹雄
東京都北区王子3丁目18番7号
⑯発 明 者 福山昌勝
東京都練馬区中村1丁目14番2
号
⑯発 明 者 竹内正

⑯発 明 者 佐藤茂
横浜市緑区つつじヶ丘3番地3
⑯発 明 者 梅津浩平
横浜市緑区つつじヶ丘3番地3
⑯出 願 人 カネボウ化粧品株式会社
東京都中央区銀座三丁目5番1
号
⑯出 願 人 三菱化成工業株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5
番2号
⑯代 理 人 弁理士 足立英一

明 細 書

1. 発明の名称

化粧料

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

A—pro—B—C—D—E (I)

式中Aは水素原子、ベンゾイル基、1—ア
マンタンカルボニル基またはゲンシル基、pro
はL—プロリン残基、BはL—ロイシン、L—
フェニルアラニン、L—メチオン、L—シ
ステイン、L—グルタミン酸、L—トリプト
ファンまたはL—チロシン残基、Cはグリシ
ン、ザルコシン残基またはプロリン残基、D
はL—プロリンまたはピロリジン残基、Eは
水酸基、低級アルコキシ基、アラルキルオキ
シ基またはアミノ基を要する。ただし、上記
一般式中Dがピロリジン残基を要するときは
上記一般式中にEは含まれない。

で示されるペプチドを化粧品基材に配合する
ことを特徴とする化粧料。

(2) ペプチドが一般式(I)において

Aがベンゾイル基、BがL—ロイシン、L—
フェニルアラニン、L—トリプトファンまた
はL—チロシン残基、Cがグリシンまたはザ
ルコシン残基、DがL—プロリン残基、Eが
水酸基で表わされるテトラペプチドである特
許請求の範囲第(1)項記載の化粧料。

(3) テトラペプチドがBz—pro—Leu—Gly—
pro—OHまたはBz—pro—Leu—Sar—pro—
OH である特許請求の範囲第(2)項記載の化
粧料。

ただし、Bz はベンゾイル基、proはL—プ
ロリン残基、Leuはロイシン残基、Glyはグ
リシン残基、Sarはザルコシン残基、OHは
水酸基を表わす。

(4) ペプチドを溶剤に溶解し、溶液状で化粧品
基材に配合する特許請求の範囲第(1)項記載の
化粧料。

(5) 溶剤がアルコール類または脂肪族類である
特許請求の範囲第(4)項記載の化粧料。

- (6) ペプチドを化粧品に対して0.001~1重量部配合する特許請求の範囲第(1)項記載の化粧品。

3. 発明の詳細な説明

本発明は化粧品基材にトリまたはテトラペプチドを配合してなる化粧品に関する。

従来化粧品配合物における必要な条件としては、(1)皮膚を刺激することなく安全性が高いこと、(2)相分離、沈殿等の物理的安定性が高いこと、(3)耐加水分解性等の化学的安定性が高いこと、(4)肌目光沢性等の外観がよいこと、(5)皮膚に対する親和性がよいこと等が挙げられる。しかしながら、これらの条件を満足し、かつ皮膚に対し活力を付与し、生物学的に活性な配合剤として十分に満足のものとはなかった。

本発明に適用される一般式(I)にて示されるペプチドの製造方法およびこれらのペプチドがアテローム硬化症、肝硬変、ケロイド、リウマチ性関節炎、肺線維症、象皮病等に用

に対する付着力、皮膚表面の被覆力および使用感等の化粧品効果に優れ且つ長期保存安定性を有する化粧料を提供するにある。更に他の目的および効果は以下の説明から明らかにされよう。

本発明の上述の目的は一般式



(式中A, B, C, DおよびEは前記に同じ)で示されるペプチドを化粧品基材に配合した化粧品によって達成される。

一般式(I)にて示されるペプチドは原料アミノ酸またはペプチド中に含まれる縮合反応に関与しないアミノ基または、カルボキシル基を保護した後縮合反応を行い、目的とするアミノ酸配列を形成させる公知の手段を用いることにより得られる。

これら一般式(I)にて示されるペプチドは一般式中Dがピロリジン残基である(一般式中にEが含まれない)トリペプチドとDがL-プロリン残基であるテトラペプチドに大別さ

いられることは、特開昭51-11761号公報に開示されている。しかし、これらのペプチドを化粧品分野に利用しようとする着想はもとより、これらのペプチドが前記化粧品配合物としての必要条件の悉くを備えていること並びに化粧品配合物として用い皮膚に塗布した場合、小皺防止、皮膚の老化防止等の美肌効果および化粧料の皮膚に対する付着力、皮膚表面の被覆力の増大、使用感の向上等の化粧品効果を有することは全く知られていない。

本発明者等は上記問題点に鑑み、化粧品配合物について、鋭意研究を続けた結果、前記一般式(I)にて示されるペプチドが化粧品に優れた物理的効果、生理的効果および化粧品効果を付与することを見出し、本発明を完成したものである。

本発明の目的は、小皺防止、皮膚の老化防止等の美肌効果に優れ且つ、皮膚に無刺激性で安全性が高い化粧料を提供するにある。他の目的は、これらの効果に加えて、皮膚に

れるが皮膚に対する刺激性および美肌効果の点でテトラペプチドが好ましい結果が得られる。またテトラペプチド中一般式(I)においてAがベンゾイル基、BがL-ロイシン、L-フェニルアラニン、L-トリプトファンまたはL-チロシン残基、Cがグリシンまたはザルコシン残基、DがL-プロリン残基、Eが水酸基で表わされるテトラペプチドは美肌効果の面で他のテトラペプチドに比し、より好適である。更にまた、一般式(I)においてCがグリシンである場合とザルコシンである場合とを比較すると人体に対する安全性の点で前者が優れている。そして、物理的効果、生理的効果および化粧品効果等全ての効果を考慮し総合的に判定すると、就中Bz-pro-Leu-Gly-pro-OHおよびBz-pro-Leu-Sar-pro-OH(但し、Bz, pro, Leu, Gly, SarおよびOHは前記に同じ)が好ましい結果をもたらす。

本発明に係るペプチドが配合される化粧品

基材としては、例えば乳液、ローション類、クリーム類等の基礎化粧品基材、白粉、口紅、頬紅、アイシャドウ、ファンデーション等のメイクアップ化粧品基材が挙げられるが、本発明が適用される化粧品基材の種類およびその物理的状態は勿論これらに限定されるべきものでないこと云う迄もない。

また化粧品基材に配合されるペプチドの配合量は、化粧品基材の種類、その物理的状態により異なり、一既に特定できないが、化粧品に対して大略0.001~1重量部程度が好ましい。更にまたペプチドの配合に際しては予めアルコール類または脂肪酸類等の溶剤に溶解し、溶液状で化粧品基材に配合するのが安定性および化粧効果の点で好ましい。

そしてこれらアルコール類としては、例えばエチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の一価アルコール、エチレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール等の多

価アルコール、オリーブアルコール等の高級アルコールがまた脂肪酸類としては、例えばラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等が挙げられる。

本発明に係るペプチドの安全性はマウスにおける急性毒性の低さおよび皮膚刺激性テストの結果からも明らかである。また、これらペプチドは生体内においては種々の加水分解酵素によって容易に分解され、生物学的活性を失い、生体物質であるアミノ酸群に代謝される。従ってこれらペプチドを配合した化粧料を皮膚表面に局所的に散布すると、加水分解酵素の存在しない場においてのみ、小皺防止、皮膚の老化防止等の美肌効果を有し、全身的な作用を有しないという点で化粧料として極めて好ましい作用効果を発現する。

また、本発明の化粧料は製造後1年以上経過後も安定であり、皮膚に塗布した際にしっとりとした感があり、伸びが良く、かゆみ、ひ

りひり等の皮膚に対する刺激も殆んど無かった。本発明に使用されるペプチドを化粧品基材に配合し皮膚に投与した場合の美肌効果、化粧効果および皮膚に対する刺激についてその一例を示すと次の通りである。

予めペプチドを加熱溶解したB液とC液とを混合し、その混合液とを各別に80℃に加熱し均一に溶解した。この温度でA液中にB液とC液との混合液を攪拌下で添加混合して乳化した後、冷却して乳液を調製した(本発明乳液)。B液組成から本発明に係るペプチドを除く以外は全く同様のA及びC液組成を用い、同様の操作を施して乳液を調製した(対照乳液)。

乳液組成：

ステアリン酸	2.0 重量部	A液
セタノール	1.5	
ワセリン	3.0	
ラノリンアルコール	2.0	
流動パラフィン	10.0	

ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル	2.0 重量部	A液
Bz-pro-Leu-Gly-pro-OH	0.02 重量部	
グリセリン	5.0	B液
プロピレングリコール	5.0	
トリエタノールアミン	1.0 重量部	C液
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
精製水	70.28	

この様にして製造した、本発明乳液および対照乳液を20名の女性に3ヶ月連用せしめたときの実用テストの結果を下表に示す。

以下余白

項 目	効 能	本発明乳液	対照乳液
小ジワに対し	有 効	5 人	2 人
	やゝ有効	9	5
	無 効	6	13
	有 効 率※	70.0%	35.0%
皮膚のかさか すに対し	有 効	7 人	5 人
	やゝ有効	10	7
	無 効	5	8
	有 効 率※	85.0%	60.0%
しっとり感、肌 の調いに対し	有 効	11 人	7 人
	やゝ有効	9	7
	無 効	0	6
	有 効 率※	100%	70.0%
皮膚刺激に対 し	あ り	0 人	0 人
	やゝあり	1	1
	な し	19	19

※「有効」および「やゝ有効」を「有効」と認め供試者全員に対する百分率を以て有効率とした。

に比し、肌にしっとりとした感じと調いが与えられることが認められた。

実施例 2

予めペプチンを加熱溶解したB液とC液とを混合しその混合液とA液とを80℃に加熱し均一に溶解した。この温度でA液中にB液とC液との混合液を攪拌下で添加混合して乳化した後、冷却してバニシングクリームを製造した。

ステアリン酸	10.0 部	A液
ステアリンアルコール	4.0	
ステアリン酸ブチル	4.0	
モノステアリン酸グリセリン	4.0	
Bz-pro-Trp-Gly-pro-OH	0.02部	B液
グリセリン	4.0	
プロピレングリコール	5.0	
水酸化カリウム	0.4 部	C液
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
精 製 水	68.28	
香 料	0.1	

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例中「部」とは「重量部」を指す。

実施例 1

下記組成よりなるA液およびB液を各別に調製し、その次々を均一に溶解し、A液とB液とを攪拌下で添加混合して、化粧水を調製した。

エチルアルコール	10.0 部	A液
Bz-pro-Leu-Ser-pro-OH	0.02	
パラオキシ安息香酸ブチル	0.1	
香 料	0.1	
グリセリン	2.0 部	B液
プロピレングリコール	2.0	
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	
精 製 水	85.68	

この様にして得られた化粧水は実用テストの結果、対照品（本発明に係るペプチドを除く以外同組成同一の操作で得たもの以下同じ）

この様にして得られたバニシングクリームは対照品に比し、伸びが良く、皮膚のかさかさが防止および小皺防止に効果があることが認められた。

実施例 3

下記組成よりなるA液を予め80℃で十分に加熱溶解し、攪拌しながら室温まで冷却後A液にB液を添加し、均一に分散溶解させてパックを製造した。

ポリビニルアルコール	15.0 部	A液
プロピレングリコール	3.0	
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
精 製 水	76.68	
エチルアルコール	5.0 部	B液
Bz-Pro-Phe-Gly-Pyr	0.02	
(phe は L-フェニルアラニン、pyr はピロリジン残基を指す)		
香 料	0.1	

この様にして得たパックは実用テストの結果、対照品に比し、肌に調いが与えられ、小

酸の防止に効果があることが認められた。

実施例 4

F配組成Cを十分に混合・粉砕した後、予めベプチドをプロピレングリコールに加熱溶解し、その他の成分と十分溶解分散したB液に攪拌しながら添加した後コロイドミルを通した。75℃に加熱した上記混合液中に80℃で溶解したA液を攪拌しながら加えた後、冷却し45℃にて香料を添加し、室温迄攪拌冷却し、乳液状ファンデーションを製造した。

ステアリン酸	2.4 部	A液
モノステアリン酸プロピレングリコール	5.0	
セトステアリンアルコール	0.2	
液状ラノリン	2.0	
流動パラフィン	5.0	
ミリスチン酸イソプロピル	4.0	
パラオキシ安息香酸ブチル	0.1	
DNS-pro-Leu-Gly-pro-OH	0.05 部	B液
(ただしDNSはダンシル基を抜く)		

ながら添加した後コロイドミルを通した。

75℃に加熱した上記混合液中に80℃で溶解したA液を攪拌しながら加えた後冷却し、アイシッドクを製造した。

ステアリン酸	8.0 部	A液
白色ワセリン	15.0	
パルミチン酸イソプロピル	5.0	
ラノリン	5.0	
Bz-pro-Tyr-Gly-pro-OH	0.1 部	B液
(ただし、TyrはL-チロシン残基を抜く)		
精製水	42.1	
エチレングリコール	5.0	
トリエタノールアミン	2.0	C
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	
酸化チタン	5.0	
カオリン	2.5	
タルク	10.0	C
着色顔料	0.2	

精製水	65.15 部	B液
メチルセルロース	0.2	
ベントナイト	0.5	
プロピレングリコール	4.0	
トリエタノールアミン	1.0	
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	C
酸化チタン	8.0	
タルク	4.0	
着色顔料	0.2	
香料	0.1 部	

この様にして得た乳液状ファンデーションは、実用テストの結果、対照品に比し、伸びがよく、皮膚のかさかさ防止に効果があることが認められた。

実施例 5

下配組成Cを十分に粉砕した後、予めベプチドをエチレングリコールに加熱溶解しその他の成分と十分に溶解分散したB液に攪拌し

この様にして得たアイシッドクは実用テストの結果、対照品に比し、伸びがよく、後のかさかさ防止に効果があることが認められた。

実施例 6

ベプチドをヘキサデシルアルコールに加熱溶解してから他の成分と混合した下記A液を加熱溶解して、均一に混合し、予め混合した顔料Bを加えロールミルで練合し、均一分散せしめた後、再溶解して香料を加え脱泡してから型に流し込み急冷固化して、口紅を製造した。

ヒマシ油	45.095 部	A液
ヘキサデシルアルコール	25.0	
ラノリン	4.0	
ミシロク	5.0	
オゾケライド	4.0	
キャンデリラロウ	7.0	
カルナバロウ	2.0	
パラオキシ安息香酸ブチル	0.1	

Ada-pro-Leu-Gly-pro-OH 0.005部 } A液
 (ただし、Ada は1-アデマンタンカルボニル基を表わす)

酸化チタン 2.0 部 }
 赤色202号 0.5 } B
 赤色204号 2.5 }
 赤色227号A1レーキ 2.5 }
 褐色201号 0.2 }

香料 0.1 部

この様にして得た口紅は実用テストの結果
 対照品に比し、乗りがよく、唇のかさかさ防
 止に効果的であることが認められた。

出願人 カネボウ化粧品株式会社

同 三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 足 立 英 一